

Хасанова Татьяна Валентиновна

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАКТИСПОРИНА  
И СПСА-ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ**

03.00.07-микробиология

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена на базе ГУП «Иммунопрепарат» и Башкирского государственного медицинского университета.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук,  
профессор  
**З. Г. Габидуллин**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук,  
профессор  
**И. П. Балмасова**  
кандидат медицинских наук, с.н.с.  
**Н.В.Мельников**

**Ведущее учреждение:** Челябинская государственная  
медицинская академия

Защита состоится 3 июля 2003 г. в 14.00 часов на заседании Регионального Диссертационного Совета КМ 002.124.01 при Президиуме АН РБ в Уфимском НИИВС им. И.И. Мечникова, ГУП «Иммунопрепарат» (450014, г. Уфа, ул. Новороссийская, 105)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уфимского НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (450014, г. Уфа, ул. Новороссийская, 105)

Автореферат разослан 2 июня 2003 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук**



**К. А. Лукманова**

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## Актуальность проблемы

Открытие и использование в лечебных и профилактических целях **химиотерапевтических** средств и антибиотиков были одними из самых крупнейших достижений биологии и медицины.

Однако, в конце 20-го века клиницисты начали отмечать снижение эффективности антибиотиков, а микробиологи стали регистрировать повышение устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам.

Широкое и не всегда рациональное применение антибиотиков в медицинской практике способствовало вытеснению чувствительных и распространению устойчивых к действию антибактериальных препаратов микроорганизмов. В настоящее время происходит рост числа циркулирующих резистентных штаммов определенных видов и родов, а также расширение спектра родов и семейств, представители которых обладают множественной **антибиотикоустойчивостью** и часто являются причиной развития вторичных иммунодефицитов, **дисбактериоза** и гнойно-воспалительных заболеваний.

Так по данным РАМН (2002), 30-35% всей хирургической патологии связаны с гнойной инфекцией и до 7% из них заканчиваются **летальным** исходом. Ежегодно в России и странах СНГ регистрируется около 5 млн. больных с гнойно-воспалительными заболеваниями [А.А. Воробьев и др., 1996].

Исходя из вышеизложенного, поиск новых лекарственных средств, альтернативных антибиотикам, является всегда актуальным. Поэтому в качестве таковых препаратов были изучены препарат-пробиотик **Бактиспорин**, обладающий выраженной **антогонистической** активностью в отношении условно-патогенных бактерий, и **стафилопротейно-синегнойная вакцина (СПСА-вакцина)**, содержащая **протективные** антигены **условно-патогенных** бактерий стафилококка, протей и синегнойной палочки, которая предназначена для активной иммунизации против ассоциаций **токсинообразующих** условно-патогенных бактерий.

Преимущество **СПСА-вакцины** и **Бактиспорина** перед антибиотиками в том, что под их влиянием не наступает адаптации возбудителя, не формируются устойчивые штаммы, не происходит подавления иммунитета, нет побочных осложнений в виде дисбактериоза или аллергических реакций.

## Цель исследования

Обоснование эффективности применения Бактиспорина и СПСА-вакцины с **Бактиспорином** для профилактики гнойно-септических осложнений у хирургических больных.

## **Задачи исследования:**

Изучение факторов,отягощающих состояние больных гнойно-воспалительными заболеваниями в хирургическом стационаре.

Сравнение **клинической** эффективности использования комплекса традиционной антибактериальной терапии хирургических больных с дополнительным использованием препарата-пробиотика Бактиспорина.

Сравнительное изучение показателей системы иммунитета и состояния микробиоценоза кишечника при традиционной антибактериальной терапии и при использовании Бактиспорина.

Изучение влияния Бактиспорина на изменение спектра чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

Определение перспективы использования Бактиспорина при лечении больных гнойно-воспалительными заболеваниями и сахарным диабетом.

Сравнение эффективности использования Бактиспорина и комплексного использования Бактиспорина и **СПСА-вакцины** наряду с традиционной терапией у хирургических больных.

## **Научная новизна**

Впервые показана эффективность лечения **СПСА-вакциной** в комплексе с Бактиспорином больных гнойно-воспалительными заболеваниями.

Впервые установлено влияние Бактиспорина на повышение чувствительности микрофлоры слизистых носоглотки и раны к антибиотикам.

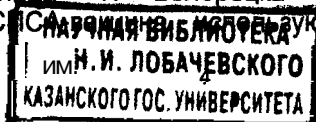
Впервые выявлено сахароснижающее действие Бактиспорина у больных гнойно-воспалительными заболеваниями, осложненными сахарным диабетом.

**Научно-практическая значимость работы состоит в следующем:**

- результаты исследований легли в основу дополнений к рекомендациям по использованию Бактиспорина;
- полученные данные позволят использовать СПСА-вакцину с Бактиспорином в лечении и профилактике гнойно-воспалительных осложнений в хирургии;
- сахароснижающее действие Бактиспорина позволит использовать его для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний, осложненных сахарным диабетом.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследований внедрены в отделения стационара «Городская больница» г. Белорецка и Белорецкого района. Бактиспорин и СПСА-вакцина используются в лечении гнойно-



воспалительных заболеваний и сахарного диабета у больных хирургического стационара.

Подана заявка на изобретение «Способ лечения гнойно-воспалительных заболеваний, осложненных сахарным диабетом» (регистрационный номер **038114** от 14 января 2003 года).

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Использование **препарата-пробиотика Бактиспорина** в комплексной терапии для защиты хирургических больных от инфицирования госпитальными штаммами условно-патогенных бактерий, повышения эффективности лечения и сокращения сроков клинического выздоровления.
2. Использование препарата-пробиотика Бактиспорина для повышения у больных неспецифического фагоцитарного звена иммунитета, улучшения состояния микробиоценоза кишечника.
3. Применение Бактиспорина у хирургических больных для повышения чувствительности **условно-патогенных** микроорганизмов к антибиотикам.
4. Использование Бактиспорина у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями на фоне сахарного диабета для нормализации углеводного обмена и сокращения сроков заживления гнойных ран.
5. Комплексное использование Бактиспорина и **СПСА-вакцины** эффективно для повышения активности фагоцитарного звена иммунитета, стимуляции выработки иммуноглобулинов класса G и специфических антител против основных патогенов, вызывающих гнойно-воспалительные заболевания - стафилококков, протей и синегнойной **палочки**, а также для сокращения числа послеоперационных осложнений и сроков клинического выздоровления.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на ряде научных форумов: Всероссийской научной конференции «Клинические перспективы в **инфектологии**» (Санкт-Петербург, 2001); международной конференции «**Пробиотические микроорганизмы** - современное состояние вопроса и перспективы использования» (Москва, 2002). Диссертация обсуждена на совместном заседании кафедры микробиологии Башкирского государственного медицинского университета, общества **микробиологов** и паразитологов РБ и ученого совета ГУП «Иммунопрепарат».

Работа апробирована на заседании ученого совета ГУП «Иммунопрепарат» (протокол № 7 от 16 мая 2003 г).

## Публикации

По материалам диссертации опубликованы 4 научные работы, из них 2 - в центральной печати.

## Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах, иллюстрирована 12 таблицами и 7 рисунками. Она состоит из введения, обзора литературы (одна глава), раздела собственных исследований (4 главы), заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 204 источника (151 отечественных и 53 зарубежных).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в 2001-2002 гг. в отделении гнойной хирургии «Городская больница» г. Белорецка и Белорецкого района. Всего обследован 121 больной. В опытные группы в схему лечения были включены препараты **Бактиспорин** и **Бактиспорин с СПСА-вакциной**. Больные контрольных групп получали традиционную антибактериальную терапию.

При использовании **Бактиспорина** обследовано 72 больных, из них были выделены три клинические группы по 24 человека: 1-я группа больных получала только Бактиспорин или Бактиспорин в сочетании с антибиотиком, к которому по антибиотикограмме микрофлора не была чувствительна; 2-я группа - комплексное лечение **Бактиспорином** с антибиотиками; 3-я группа (контрольная) - традиционная терапия с антибиотиком.

При использовании **СПСА-вакцины** с Бактиспорином обследовано 49 больных: 1-я группа (опытная) - 25 человек получали СПСА-вакцину с Бактиспорином, 2-я группа (контрольная) - 24 человека получали традиционную терапию с антибиотиками).

Основными заболеваниями в отделении гнойной хирургии у пациентов основных и контрольной групп были следующие:

Воспалительные заболевания мягких тканей - 63;

Диабетическая гангрена конечностей - 9;

Сепсис - 3;

Остеомиелит - 6;

**Дисбактериальный** колит - 3;

Лигатурные свищи - 3;

Рожистое воспаление - 11;

Деструктивные формы аппендицита - 18;

**Панариции** - 3;

Эмпиема плевры - 2.

Все группы больных были сопоставимы по возрасту и **клинико-патогенетической** характеристике. В терапии гнойно-воспалительных заболеваний использовали выпускаемые ГУП «Иммунопрепарат» **«Бактиспорин сухой в ампулах»** (ВФС 42-2904-97), серии №№ 80 и 81 и **«Стафило-протейно-синегнойную вакцину»** адсорбированную жидкую (СПСА-вакцину), (ВФС 42-2685-96), серии №№ 1 и 2.

Пациентам проводилось комплексное **обследование**, включавшее клинические, инструментальные и лабораторные методы исследований.

Общеклиническое обследование проводилось традиционными методами и включало **изучение** жалоб, анамнеза, общего и локального статуса.

Лабораторные методы включали: анализ периферической крови; биохимические исследования (белок, белковые фракции, билирубин, **трансаминаза, креатинин, сахар**); бактериологическое исследование отделяемого раны, носоглотки, определение **антибиотикограммы**; исследование микрофлоры кишечника; определение уровня молекул средней массы (МСМ); иммунологическое исследование: определение иммуноглобулинов М, **А, G**; фагоцитарной **активности**.

Микробиологические исследования осуществлялись согласно требованиям приказа МЗ СССР № 535 от **22.04.1985** г «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Бактериологические исследования мазков содержимого раны и носоглотки проводили в бактериологической лаборатории «Городская больница» г. **Белорецка** и **Белорецкого** района путем посева на питательные **среды**, с последующим культивированием и идентификацией микроорганизмов на основе их биохимических особенностей и **микроскопирования**.

Изучение показателей иммунологического статуса **проводили** у больных в процессе лечения. В качестве тестов первого уровня в периферической венозной крови исследовали: Лц - лейкоциты; Лф - лимфоциты (абсолютное и относительное количество), ФИ - фагоцитарный индекс; ФЧ - фагоцитарное число; НСТс - спонтанный тест восстановления нитросинего тетразолия; НСТи - индуцированный тест восстановления нитросинего тетразолия; **Ig** - уровень иммуноглобулинов G, A, **М** в сыворотке крови. Сывороточные иммуноглобулины основных классов (G, **А, М**) определялись методом радиальной иммунодиффузии в геле с использованием моноспецифических **сывороток против IgG, IgA и IgM**.

Измерение иммунологических показателей проводилось у каждого больного при поступлении (на 1-5-е сутки) и повторно на 18-24-е сутки

после лечения. Для определения фагоцитарной и бактерицидной активности лейкоцитов: ФИ, ФЧ, **НСТ-тест** (спонтанный), НСТ-тест (индуцированный) использовали очищенную суспензию лейкоцитов или цельную кровь. Готовили мазки и красили по Романовскому. При микроскопии под иммерсией вычисляли фагоцитарный индекс Гамбургера (ФИ - процент фагоцитов, от общего числа **лейкоцитов**, имеющих поглощенные частицы); фагоцитарное число (ФЧ Райта - среднее число поглощенных частиц на один фагоцит).

Определение титров специфических антител (антистафилококковых, **антисинегнозных** и антипротейных) проводили в РПГА с эритроцитарными **диагностикумами** (антистафилококковым, антисинегнозным и антипротейным) производства ГУП «Иммунопрепарат».

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Изучение факторов, отягощающих состояние больных в условиях стационара**

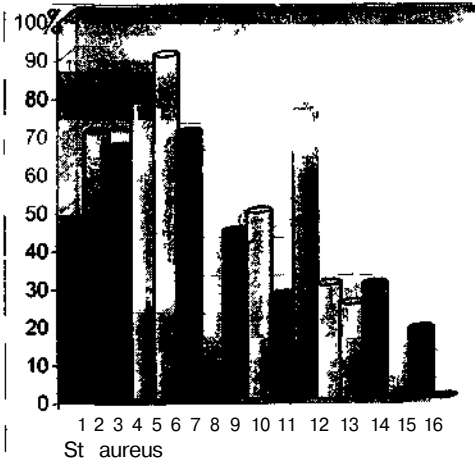
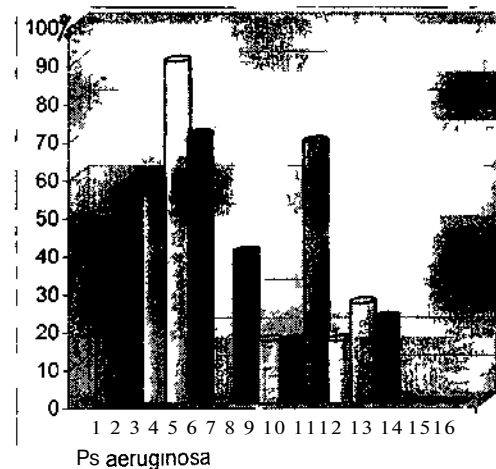
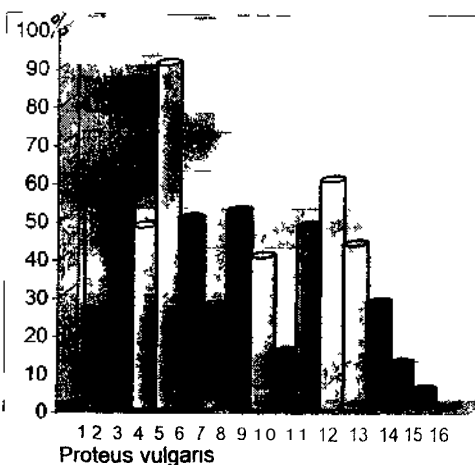
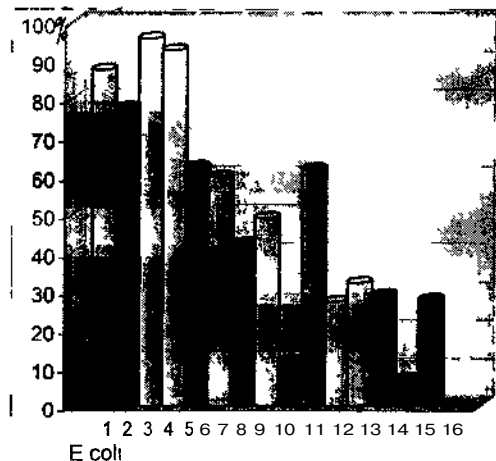
Основными возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний являлись **следующие**. стафилококки, стрептококки, протей, кишечная палочка, псевдомонады, **клебсиеллы** и грибы рода *Candida*.

В результате микробиологических исследований штаммы условно-патогенных микроорганизмов, выделенные от больного, характеризовались высокой устойчивостью ко многим применяемым антибиотикам. Нами проанализированы показатели **антибиотикоустойчивости** госпитальных штаммов, выделенных в стационаре за последние три года (рисунок 1)

Наиболее эффективными препаратами, подавляющими нозокоми-**альные** штаммы *in vitro*, являлись антибиотики группы фторхинолонов (пепфлоксацин, ципрофлоксацин, **офлоксацин**,) и **цефалоспорины** (**цефотаксим**, **цефалотин**, цефазолин). Низкая чувствительность микрофлоры в условиях нашего стационара определялась в отношении **β-лактамов** антибиотиков (карбенициллин, ампициллин, оксациллин).

Высокая **резистентность** возбудителей инфекций к большинству используемых антибиотиков заставляет искать возможности восстановления полноценности иммунобиологических процессов организма человека, нарушенных патологией.





Условные обозначения

- 7 ■ Офлоксацин
- Г ■ Пефлоксацин
- 3 □ Ципрофлоксацин
- 4 □ Цефотаксим
- 5 т Цефалотин
- 6 ■ Цефазолин
- 7 ■ Гентамицин
- 8 ■ Канамицин

- 9 ■ Мономицин
- 10 Ш Амикацин
- 11 □ Левомицетин
- 12 Ш Линкомицин
- 13 ■ Эритромицин
- 14 ■ Оксациллин
- 15 • Карбенициллин
- 16 Ш Ампициллин

Рисунок 1 Сравнительная чувствительность основных возбудителей госпитальных инфекций к антибактериальным препаратам in vitro (%)

Для оценки влияния оперативного вмешательства на состояние иммунной системы, нами проведено изучение динамики изменений показателей иммунограмм у стационарных больных до операции в брюшной области (деструктивные формы аппендицита, лигатурные свищи) в послеоперационном периоде. Иммунологические исследования проводились до операции, в 1-5-е и на 15-20-е сутки после операции (таблица 1). Показатели нормы отражают состояние иммунной системы у здоровых доноров.

Таблица 1

**Значения показателей иммунограммы  
при оперативных вмешательствах с (n=20)**

Показатель	Норма (ПЗЛ)	До операции	1-2 сутки после операции	15-20 сутки после операции
Лц, $\times 10^9/\text{л}$	$5,8 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,3^*$	$7 \pm 0,4^{**}$	$5,6 \pm 0,3$
Лф, $\times 10^9/\text{л}$	$1,6 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$
Лф, %	$31,6 \pm 1,4$	$29,7 \pm 1,2^*$	$25,8 \pm 1,7^{**}$	$34,7 \pm 1,3^{**}$
ФИ, %	$42,5 \pm 1,8$	$42,7 \pm 1,7^*$	$40 \pm 1,7^*$	$42,5 \pm 3,9^*$
ФЧ	$5,7 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,3^*$	$5 \pm 0,3^*$	$4,8 \pm 0,4^*$
НСТс	$7,5 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,6^*$	$10,8 \pm 0,5^{**}$	$9,3 \pm 0,7^{**}$
НСТи	$15 \pm 0,4$	$14,3 \pm 0,4$	$11,6 \pm 0,3^{**}$	$12,5 \pm 0,6^{**}$
IgG, г/л	$12,5 \pm 0,7$	$10,2 \pm 0,5^*$	$17,5 \pm 0,6^{**}$	$16,5 \pm 0,9^{**}$
IgA, г/л	$2,8 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2^*$	$2,7 \pm 0,1^{**}$	$2,5 \pm 0,2^{**}$
IgM, г/л	$1,8 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,2^{**}$	$2,6 \pm 0,3^{**}$

\* - статистически значимо различие с нормой ( $P < 0,05$ );

\*\*-- статистически значимо различие с исходным значением ( $P < 0,05$ ).

Как видно из представленных данных, состояние иммунной системы уже до операции отражало угнетение как клеточного, так и гуморального звена иммунитета (ФИ, ФЧ, НСТс, IgG, IgA). Стрессовое влияние самой операции приводило к дальнейшим изменениям со стороны иммунной системы, что может в последующем привести к развитию гнойно-воспалительных осложнений.

В процессе традиционного антибактериального лечения больного с воспалительным заболеванием после выполнения оперативного вмешательства не происходит нормализации **иммуногемеостаза**. Проведенные нами исследования **обуславливают** необходимость проведения **дополнительных** лечебных мероприятий, способных повысить состоятельность иммунитета у хирургических больных.

Для выявления микрoэкологического состояния кишечника у больных, **поступающих** в хирургическое отделение, было проведено обследование на дисбактериоз. Целью исследования было выявить исходное состояние кишечника больных до проведения лечебных мероприятий, для последующей оценки адекватности проводимой терапии и ее влияния на состояние кишечного микробиоценоза.

Степень выраженности **дисбактериоза** определялась согласно современной классификации (по И. Б. Куваевой, К. С. Ладодо, 1991).

По нашим данным у 72 (100%) больных выявлено выраженное снижение числа бифидобактерий и **лактобактерий** - менее  $10^6$  КОЭ/г (норма  $10^8$ - $10^{10}$  КОЭ/г). Дисбактериоз- второй степени выявлен у 24 (33,3%), **дисбактериоз** третьей степени - у 48 (66,6%) больных (рисунок 2).

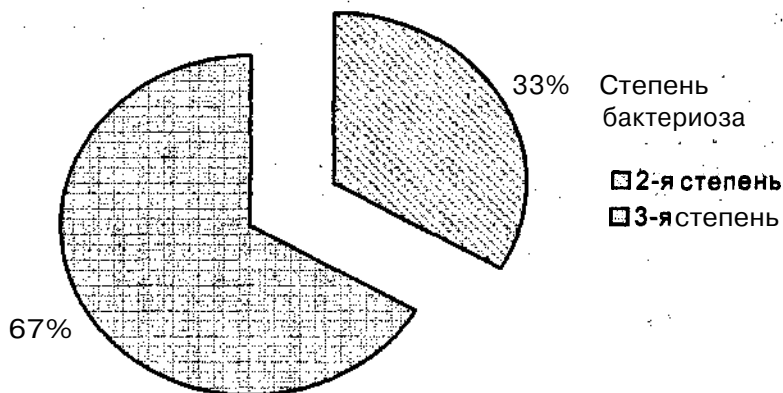


Рисунок 2. Доля бактериоза кишечника второй и третьей степени у хирургических больных.

Наряду с уменьшением уровня бифидобактерий и появлением **атипичных** форм кишечной палочки, возросла доля условно-патогенной микрофлоры (УПМ). Отмечен рост, как отдельных видов, так и ассоциаций УПМ. Из отдельно доминирующих штаммов выделялись следующие **виды**: *Proteus* - 26 (36,1 %), *Klebsiela* - 10 (13,9 %), гемолизующая кишечная палочка - 30 (41,7 %) *Candida albicans* 25 (34,7 %) и др. В ассоциациях наиболее частым было сочетание гемолизующей кишечной палочки с грибами рода *Candida*, кокками, протеем, стафилококком.

Выявленный дисбиоз является фактором снижения иммунологической реактивности организма. Продолжение антибактериальной терапии на этом фоне может приводить к переходу воспаления в затяжной процесс, создавая условия для **персистенции** и **хронизации** инфекции, развитию новых патологических состояний.

Поэтому было целесообразным включение препарата-пробиотика **Бактиспорина** в традиционную антибактериальную терапию хирургических больных.

### **Изучение эффективности использования препарата-пробиотика Бактиспорина для лечения дисбактериоза и гнойно-воспалительных осложнений в хирургии**

Изучение клинической эффективности у больных традиционной терапии в сравнении с больными опытной группы, получавших **Бактиспорин**, показало, что **клинико-лабораторное** улучшение у больных первой и второй опытных групп наступало на 4-5-е сутки, тогда как при традиционной схеме лечения (3-я группа - контрольная) - на 6-7-е **сутки**. **Полная** санация раны была достигнута на двое-трое суток раньше у больных, получавших **Бактиспорин**, по сравнению с контрольной группой. При этом в контрольной группе преобладала смена микробного агента (50,0%) на фоне лечения (таблица 2).

Таблица 2

#### **Клиническая эффективность Бактиспорина в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний**

Положительные сдвиги в лечении, их процент или время наступления	Группы больных		
	1-я (Бс) (n=24)	2-я (Бс+ТТ) (n=24)	3-я (ТТ) (n=24)
Нормализация температуры тела, <b>сут.</b>	4-5-е	4-5-е	6-7-е
Нормализация лейкоцитов <b>крови</b> , <b>сут.</b>	4-5-е	4-5-е	6-8-е
Смена возбудителя в операционной ране, <b>абс. %</b>	1 (4,2)*	2 (8,4)*	12 (50,0)
Отсутствие роста бактерий в ране, <b>абс. %</b>	18 (75,0)	20 (83,0)*	12 (50,0)
Осложнения в послеоперационном периоде, <b>абс. %</b>	6 (25,0)*	4 (17,0)*	12 (50,0)
Заживление раны первичным натяжением, <b>абс. %</b>	18 (75,0)	20 (83,0)*	12 (50,0)
Санация раны, <b>сут.</b>	19,0±2,0	18,0±1,5	21,0±2,0
Продолжительность лечения, <b>сут.</b>	24,0±2,0	23,0±1,5	26,0±2,0

\* – различие с контролем (ТТ) статистически значимо ( $P < 0,05$ ).

Статистически значимое различие в клинической эффективности использования **Бактиспорина** у больных 1-й и 2-й групп не выявлено. Однако во 2-й группе, в которой назначение антибиотика было адекватно чувствительности основного патогена, клинический эффект достигался быстрее.

Таким образом, применение Бактиспорина предохраняло от инфицирования госпитальной микрофлорой (смена возбудителя происходила лишь в **(4,2-8,4)%** случаев по сравнению с 50,0% в контроле), статистически значимо снижало количество осложнений в послеоперационном периоде в 2-3 **раза**, обеспечивало более быструю нормализацию клинических показателей (температура тела и уровень лейкоцитов в крови) и санацию раны на 2-3 дня раньше, чем в контроле.

Исследование кала на **дисбактериоз**, после проведенного курса лечения, проводилось на 20-22-е сутки (таблица 3).

Таблица 3.

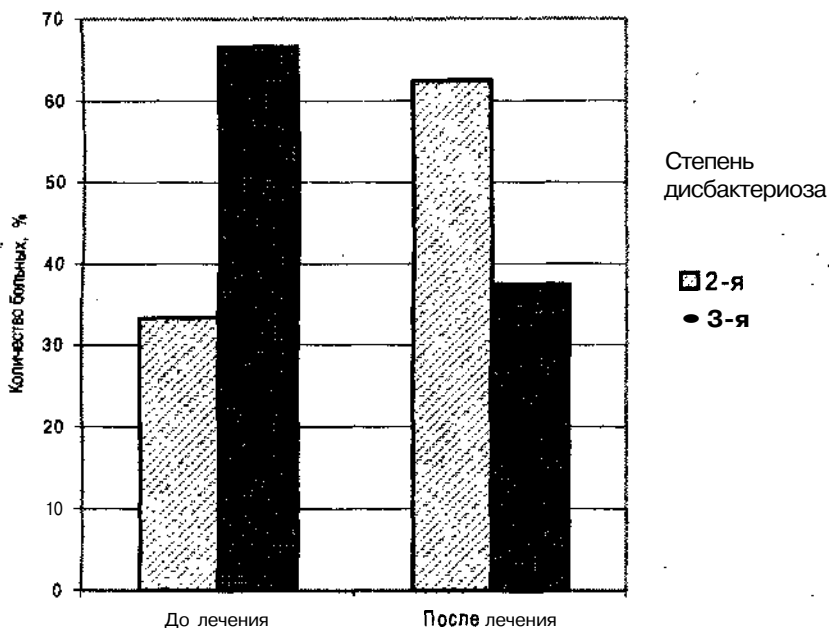
**Состояния микробиоценоза кишечника хирургических больных по окончании курса лечения**

Динамика состояния микробиоценоза кишечника	Группы и число больных с данной динамикой					
	1-я (Бс) (n=24)		2-я (Бс+ГГ) (n=24)		3-я (ГГ) (n=24)	
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)
Положительная	17*	70,8*	19*	79,2*	0	0
Отрицательная	0*	0*	0*	0*	14	58,3
Отсутствует	7	29,2	5*	20,8	10	41,7

\* – различие с контролем **статистически** значимо ( $P < 0,01$ ).

У больных опытных групп выявлялась положительная динамика в состоянии микробиоценоза кишечника (70,8% и **79,2%**), тогда как в контрольной группе у 58,3% больных выявлена отрицательная динамика в состоянии микробиоценоза кишечника. В опытных группах определено состояние **дисбактериоза** кишечника 2-й степени у 14 (58,3%) человек в первой группе и у 15 (62,5%) человек во второй группе. Дисбактериоз 3-й степени диагностировался у 41,7% больных в первой группе и у 37,5% больных во второй группе.

Динамика изменения состояния дисбактериоза кишечника у больных опытной группы до и после лечения в стационаре хирургического отделения представлена на рисунке 3.



**Рисунок 3.** Соотношение больных второй группы (**Бс+ТТ**) с бактериозом разной степени до и после лечения.

Как следует из представленных данных, почти у 30,0% больных, принимавших Бактиспорин, состояние дисбактериоза из 3-й перешло во 2-ю степень.

В опытных группах происходило восстановление **нормофлоры** (по содержанию **бифидобактерий**) с эффективностью от 70,8 до 79,2 % (в первой и второй группе, соответственно), при этом эффективность элиминации условно-патогенных бактерий достигало 41,7 - 45,8 %.

Динамика изменения состояния дисбактериоза кишечника у больных контрольной группы до и после лечения в стационаре хирургического отделения представлена на рисунке 4. Степень выраженности дисбактериоза в кишечнике больных повысилась. В контрольной группе состояние дисбактериоза, после проведения антибактериальной терапии, продолжало ухудшаться, происходило снижение содержания **бифидобактерий** у 58,3 %, споровых анаэробов у 50,0 % больных и кишечной палочки с нормальными

ферментативными функциями у 70,8 % **больных**. При этом выявлялось атипичная кишечная палочка у 70,8 % и повысилось **содержание** гемолизирующей кишечной палочки у 25 % больных. Снижение **нормофлоры** сопровождалось повышением количества условно-патогенных бактерий: к ранее выявляемым кокковым формам присоединился у 16,7 % больных *Streptococcus faecalis* (до  $40 \times 10^{-5}$ ) и *Staphylococcus aureus* (до  $26 \times 10^{-5}$ ), у 25 % больных выявлялись грибы *Candida albicans* до  $5 \cdot 10^{-5}$  КОЕ/г. Почти у 20,0% больных **дисбактериоз** 2-й степени перешел в 3-ю, и у **8,3%** больных **дисбактериоз** 3-й степени перешел в 4-ю, с выраженным клиническим симптомокомплексом - проявлениями в виде разлитых болей в животе, неустойчивым стулом (сменяющиеся запоры и поносы), дискомфортом в **эпигастральной** области, вздутием живота и явлениями метеоризма.

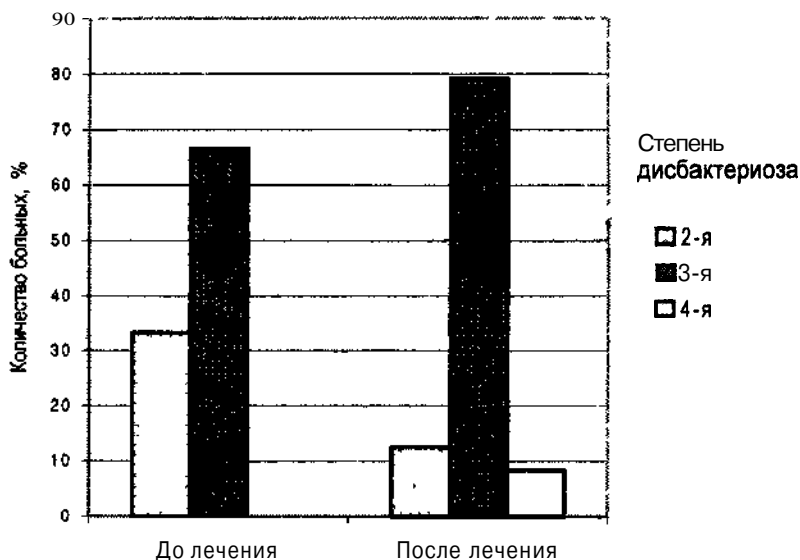


Рисунок 4 Соотношение больных третьей (контрольной) группы с **дисбактериозом** разной степени до и после лечения

Таким образом, включение **Бактиспорина** в комплексную терапию позволило предотвратить ухудшение состояния микробиоценоза кишечника у хирургических больных после проведенной **химио-** и антибиотикотерапии и даже улучшить состояние микробиоценоза кишечника по сравнению с состоянием кишечника **при** поступлении больных в стационар.

В связи со способностью препарата Бактиспорина предотвращать углубление дисбактериоза, вызываемого воздействием антибиотиков,

актуальным представлялось изучение изменения спектра чувствительности микрофлоры слизистых носоглотки и содержимого раны к антибиотикам, при **включении Бактиспорина** в антибактериальную терапию.

Исследование **антибиотикограммы** условно-патогенной микрофлоры раневого содержимого и слизистых носоглотки проводили двукратно: перед началом лечения **Бактиспорином** и на 10-е сутки лечения (таблица 4).

Таблица 4

**Изменение спектра чувствительности микрофлоры к антибиотикам в результате проводимого лечения**

Изменение спектра чувствительности микрофлоры к антибиотикам	Группы больных по 24 человека					
	1-я (Бс)		2-я (Бс+ТТ)		3-я (ТТ)	
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)
Расширение	16*	66,7*	18*	75*	0	
Без изменений	5	20,8	6	25	4	16,7
Сужение	1*	4,2*	0*	0*	10	41,7
Устойчивость ко <b>всем</b> антибиотикам	2*	8,4*	0*	0*	10	41,7

\* - различие с контролем статистически значимо ( $P < 0,01$ ).

При бактериологическом исследовании мазка носоглотки у больных групп, принимавших **Бактиспорин**, уже спустя 10 суток в носоглотке наблюдалось появление ассоциаций микроорганизмов, характерных для нормальной микрофлоры. Повышалась чувствительность условно-патогенных микроорганизмов слизистой носоглотки и раны к ампициллину, **оксациллину**, тетрациклину, **доксидиклину**, эритромицину, гентамицину, **цефамезину**, карбециллину, **канамицину** у 66,7-75,0% больных опытных групп (первой и второй, соответственно).

У больных 3-й (контрольной) группы выделенная условно-патогенная микрофлора в процессе лечения расширила спектр устойчивости к большинству антибиотиков: у 10 (**41,7%**) выявлена устойчивость ко всем антибиотикам, у 10 (41,7%) произошло сужение спектра чувствительности и у 4 (16,7%) чувствительность к антибиотикам осталась на том же уровне, что и до начала лечения.

Анализ антибиотикограммы у больных первой и второй групп показал, что чувствительность восстанавливалась к 3-4 антибиотикам одновременно и чаще всего к цефамизину, цефазолину, гентамицину, левомицитину (рисунки 5).



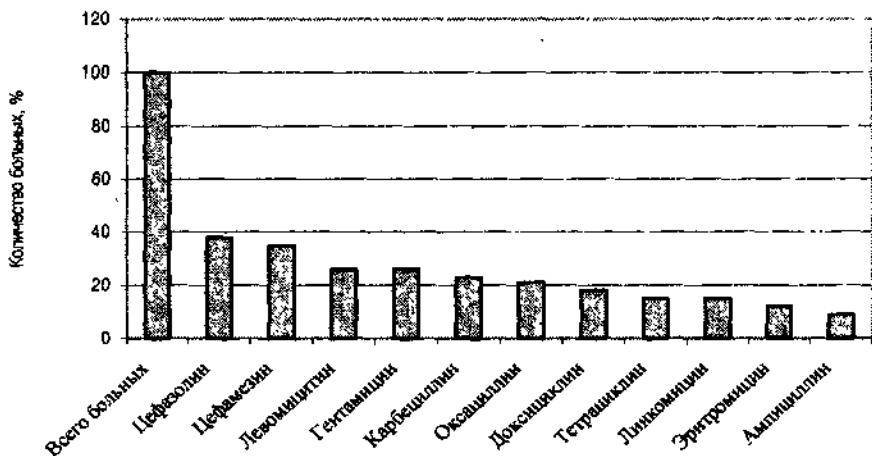


Рисунок 5. Расширение спектра чувствительности к антибиотикам у больных, принимавших **Бактиспорин**.

Таким образом, использование **Бактиспорина** позволяло предотвратить расширение спектра устойчивости условно-патогенной микрофлоры к антибиотикам с эффективностью от 87,5 до 100% больных и повысить чувствительность к антибиотикам с эффективностью от 66,7 до 75,0% больных (1-я и 2-я группы, соответственно).

Анализ изменений иммунологических **показателей** в динамике лечения показал, что при терапии гнойно-воспалительных заболеваний на фоне применения Бактиспорина, по сравнению с контрольной группой, где применялась традиционная антибактериальная схема лечения, имеются существенные отличия (таблица 5).

Показатели иммунитета у хирургических больных  
с гнойно-воспалительными заболеваниями

Показатели	Норма (ПЗЛ)	(1-я + 2-я группы)	2 -я (ТТ+Бс)	1 -я ТТ (контроль)
		до лечения n=72	после лечения n=48	после лечения n=24
Лц, $\times 10^9/\text{л}$	5,8 $\pm$ 0,3	7,2 $\pm$ 0,4	5,7 $\pm$ 0,5*	5,7 $\pm$ 0,3*
Лф, $\times 10^9/\text{л}$	1,6 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2*	1,6 $\pm$ 0,1*
Лф, %	31,6 $\pm$ 1,4	25,8 $\pm$ 1,7	35,2 $\pm$ 1,5**	34,5 $\pm$ 1,3*
ФИ, %	42,5 $\pm$ 1,8	38,2 $\pm$ 1,7	44,6 $\pm$ 2,8**	40,5 $\pm$ 3,9
ФЧ	5,7 $\pm$ 0,5	5,0 $\pm$ 0,3	5,9 $\pm$ 0,5**	5,6 $\pm$ 0,4
НСТс	7,5 $\pm$ 0,5	9,8 $\pm$ 0,5	9,0 $\pm$ 0,5*	9,3 $\pm$ 0,7
НСТи	15,0 $\pm$ 0,4	11,6 $\pm$ 0,3	14,7 $\pm$ 0,7*	12,5 $\pm$ 0,6
IgG, г/л	12,5 $\pm$ 0,7	15,5 $\pm$ 0,6	15,6 $\pm$ 1,6	14,3 $\pm$ 1,9
IgA, г/л	2,8 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,2
IgM, г/л	1,8 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,3

\* - различие (до и после лечения) статистически значимо ( $P < 0,05$ );\*\* - различие с нормой статистически значимо ( $P < 0,05$ ).

По окончании курса лечения количественные показатели фагоцитоза (ФИ, ФЧ, НСТ<sub>и</sub>) были статистически значимо выше у больных, пролеченных **Бактиспорином**, по сравнению с показателями до лечения.

Поскольку снижение фагоцитоза и функциональная недостаточность нейтрофилов могут являться причиной развития гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных, использование **Бактиспорина** являлось эффективным профилактическим средством развития гнойных осложнений в хирургии.

Среди пациентов хирургического отделения с гнойно-воспалительными заболеваниями были выделены 12 человек, имеющих сопутствующее заболевание - сахарный диабет, их разделили по 6 человек в опытную (с дополнительным назначением Бактиспорина) и контрольную группы.

В процессе лечения у больных, получавших **Бактиспорин**, было отмечено наиболее выраженное снижение уровня сахара в крови, быстрее наступало улучшение самочувствия, уменьшение числа и проявления симптомов, характерных для сахарного диабета (таблица 6).

**Эффективность лечения больных гнойно-воспалительными  
заболеваниями и сахарным диабетом**

Группы больных	Сроки лече- ния, сут.	Снижение содержа- ния сахара в крови, ед.	Число больных с аллергичес- кими проявлени- ями, абс.(%)	Состояние микробиоценоза кишечника после лечения числа больных, абс. (%)	
				ухудшение	улучшение
Контроль- ная (ТТ) (n=6)	24±2	2,62±0,22	2 (33,3)	6 (100)	0
Опытная (ТТ +БС)	20±2	4,92±0,18*	0	0	6 (100)

\*- различие с контролем статистически значимо ( $P<0,05$ ).

У больных опытной группы не отмечено аллергических осложнений и наблюдается улучшение состояния микробиоценоза кишечника в 100% случаев (повышение содержания **нормофлоры**, снижение содержания патогенных микроорганизмов, повышение чувствительности патогенной микрофлоры к антибиотикам).

Таким образом, использование **Бактиспорина** благотворно влияло на углеводный обмен, способствовало более эффективному снижению уровня сахара в **крови**, что приводило к сокращению сроков лечения больных гнойно-воспалительными заболеваниями на фоне сахарного диабета.

Для увеличения эффективности воздействия на нормализацию иммунного статуса больных хирургического отделения, было решено изучить влияние комплексного использования **СПСА-вакцины** и препарата Бактиспорина наряду с традиционной антибактериальной терапией (таблица 7).

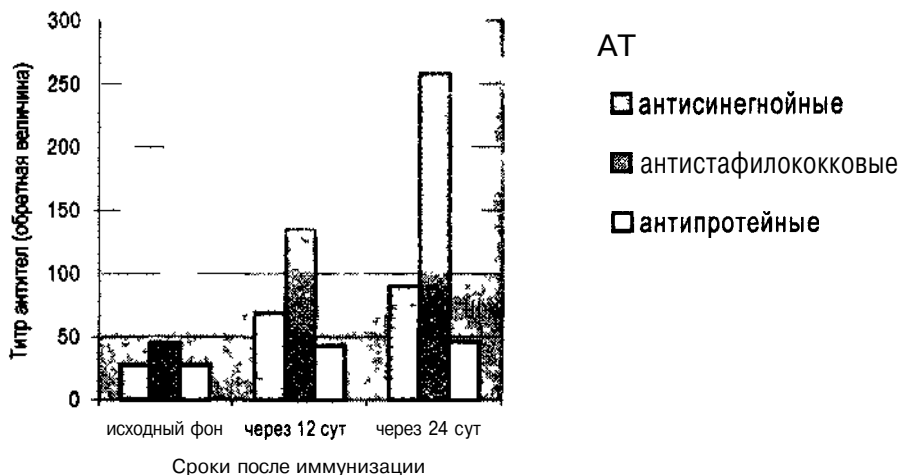
**Клиническая эффективность применения СПСА-вакцины  
и Бактиспорина в комплексной терапии  
гноино-воспалительных заболеваний**

Показатели	Группы больных		
	Бс+ ТТ (n=24)	Бс+СПСА- вакцина + ТТ (n=25)	ТТ (контроль) (n=24)
Нормализация температуры тела, сут.	4-5-е	3-4-е	6-7-е
Нормализация уровня лейкоцитов крови, сут.	4-5-е	3-4-е	6-8-е
Смена <b>возбудителя</b> в операционной ране, <b>абс. (%)</b>	2 (8,4)*	0*	12 (50,0)
Отсутствие роста бактерий в ране, <b>абс. (%)</b>	20 (83,0)	23 (92,0) *	12 (50,0)
Осложнения в послеоперационном периоде, <b>абс. (%)</b>	4 (16,7)*	2 (8,0)*	12 (50,0)
Заживление ран <b>первичным</b> натяжением, <b>абс. (%)</b>	20 (83,0)*	22 (88,0)*	10 (41,7)
Санация раны, сут.	18,0±1,5 *	16,0±1,5 *	21,0±2,0
Продолжительность лечения, сут.	23,0±1,5 *	21,0±1,0 *	26,0±2,0

\*- различие с контролем статистически значимо ( $P<0,05$ ).

Комплексное использование СПСА-вакцины и Бактиспорина по сравнению с группой больных, принимающих только **Бактиспорин**, снижало в 2 раза число послеоперационных осложнений, сокращало сроки заживления ран на двое суток, а также более эффективно предохраняло от инфицирования госпитальной микрофлорой (не происходило смены возбудителя в ране).

Динамика нарастания титров специфических антител в ответ на иммунизацию **СПСА-вакциной** представлена на рисунке 7.



**Рисунок 7** Динамика титров специфических антител у больных, привитых СПСА-вакциной

Наличие высоких титров специфических антител (**синегнойных**, стафилококковых и протейных) обеспечивает защиту хирургических больных от основных инфекционных агентов, вызывающих гнойно-воспалительные осложнения - синегнойной палочки, стафилококка и протей.

Исходя из полученных данных можно заключить, что комплексное использование **СПСА-вакцины** и **Бактиспорина** позволяет сократить сроки лечения и более эффективно предохранить хирургических больных от заражения **внутрибольничными** инфекциями, которые имеют чаще всего множественную устойчивость к антибиотикам и могут приводить к тяжелым формам гнойно-септических осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. У хирургических больных выявлены высокий уровень устойчивости госпитальных штаммов к основным группам применяемых антибиотиков, а также угнетение неспецифического клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов, сопровождаемых выраженным **дисбиотическим** нарушением кишечной микрофлоры.
2. Дополнительное использование препарата-пробиотика **Бактиспорина** в комплексной терапии позволяет предохранить хирургических больных от инфицирования госпитальными штаммами условно-патогенных бактерий, повысить эффективность лечения и сократить сроки клинического выздоровления на двое-трое суток.
3. Использование препарата-пробиотика Бактиспорина у хирургических больных позволяет повысить активность неспецифического фагоцитарного звена иммунитета, улучшить состояние микробиоценоза кишечника.
4. В результате применения Бактиспорина у хирургических больных повышается чувствительность условно-патогенных микроорганизмов слизистых носоглотки и раневого содержимого к антибиотикам.
5. У больных сахарным диабетом применение Бактиспорина нормализует углеводный обмен, сокращает сроки заживления гнойных ран.
6. Комплексное использование Бактиспорина и **СПСА-вакцины**, наряду с традиционной терапией, позволяет активизировать фагоцитарное звено иммунитета, стимулирует выработку иммуноглобулинов класса G и специфических антител против основных патогенов, вызывающих гнойно-воспалительные заболевания - антистафилококковых, антипротейных и **антисинегнойных**, сократить число послеоперационных осложнений и сроки клинического выздоровления.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется использовать **Бактиспорин** для лечения острых кишечных инфекций, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами; дисбактериоза различного генеза; бактериального вагиноза; профилактики и лечения гнойно-септических осложнений.

Рекомендуемый способ лечения гнойно-воспалительных заболеваний.

Больной перорально получает раствор Бактиспорина по 2 дозы 2 раза в день за 30 минут до еды (в комплексном лечении с антибиотиком Бактиспорин применяют через 1 час после приема антибиотика) в течение **7 – 10** суток. При тяжелом течении гнойно-воспалительных заболеваний первые трое суток назначают 3 дозы Бактиспорина 3 раза в день с последующим переходом на 2 дозы 2 раза в день на протяжении **15 – 20** суток. Такой принцип лечения позволяет воздействовать на патогенную микрофлору в первые сутки максимально и перейти затем на поддерживающую дозу.

**СПИСОК РАБОТ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Хасанова Т.В.** Использование препарата-пробиотика **Бактиспорина** для профилактики **дисбактериоза** и гнойно-септических осложнений в хирургии /Хасанова **Т.В.**, **Хисамутдинов Р.А.**, Хасанов Р.М., Кузнецова Т.Н.. //Клинические перспективы в инфектологии: Сб. материалов Всерос. Научн. конф. - СПб., 2001 г. - С. 205.
2. Хасанова Т.В. Возможность использования пробиотика Бактиспорина для снятия побочных эффектов антибиотикотерапии в гнойной хирургии / Хасанова **Т.В.**, Кузнецова Т.Н., Хисамутдинов Р.А., Кулагин **В.Ф.** //Пробиотические микроорганизмы - современное состояние вопроса и перспективы использования: Сб. материалов **Межд.** конф - **М.**, 2002 г. - С. 42.
3. . Хасанова Т.В. Анализ эффективности профилактического использования пробиотика Бактиспорина в гнойной хирургии. /Хасанова **Т.В.**, Хисамутдинов Р.А., Кузнецова Т.Н., Габидуллин З.Г. Хасанов Р.М //Научный прорыв: Сб. материалов - Уфа, 2002. - С.67-70.
4. Хасанова Т.В. Изучение возможности профилактического использования Бактиспорина в гнойной хирургии / Хасанова **Т.В.**, Кузнецова Т.Н., Габидуллин З.Г. // «Медицинская наука - 2003»: - Сб. материалов БГМУ, Уфа, 2003 г. С. 104-105.
5. Хасанова **Т.В.**, Кузнецова Т.Н., Хисамутдинов Р.А. Заявка на изобретение «Способ лечения гнойно-воспалительных заболеваний, осложненных сахарным диабетом». Получена приоритетная справка на патент № 2002135874 от 27.03.2003 г.

